

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтически полезным соединениям, в частности, к соединениям, которые являются агонистами ангиотензина II (Ang II), более конкретно агонистами рецептора Ang II типа 2 (AT2), и особенно агонистами, которые селективно связываются с указанным рецептором. Изобретение также относится к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к синтетическим способам их получения.

Уровень техники

Ренин, представляющий собой протеазу, расщепляет свой единственный известный субстрат (ангиотензиноген) с образованием ангиотензина I (Ang I), который, в свою очередь, служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента (ACE) с образованием ангиотензина II (Ang II). Эндогенный гормон Ang II представляет собой линейный октапептид (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸) и является активным компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1) экспрессируется в большинстве органов и, как считается, отвечает за большинство патологических эффектов Ang II.

Несколько исследований на взрослых людях, по-видимому, демонстрируют, что при модуляции ответа после стимуляции рецептора Ang II активация рецептора AT2 имеет эффекты, противоположные тем, которые опосредованы рецептором AT1. Было также показано, что рецептор AT2 участвует в апоптозе и ингибировании пролиферации клеток (de Gasparo M *et al.*, *Pharmacol. Rev.* (2000); **52**, 415-472). Совсем недавно было показано, что агонисты рецептора AT2 могут быть полезны при лечении и/или профилактике нарушений пищеварительного тракта, таких как диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также полиорганной недостаточности (см. международную патентную заявку WO 99/43339). Ожидаемые фармакологические эффекты агонизма рецептора AT2 в целом описаны в источнике de Gasparo M *et al.*, *см. выше*.

Стимулирующие эффекты Ang II на тонус сосудов, рост клеток, воспаление и синтез внеклеточного матрикса в основном связаны с рецептором AT1 в любом органе, тогда как функция рецептора AT2, по-видимому, более распространена в поврежденной ткани и имеет репаративные свойства и свойства, противоположные рецептору AT1. Например, было показано, что рецептор AT2 играет важную роль в уменьшении гипертрофии миоцитов и фиброза.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой группу заболеваний легких, которые поражают интерстиций, и характеризуются тем, что ткань вокруг альвеол становится рубцовой и/или утолщенной, что препятствует процессу дыхания.

ИЗЛ отличаются от обструктивных заболеваний дыхательных путей (например, хронической обструктивной болезни дыхательных путей (ХОБЛ) и астмы), которые обычно характеризуются сужением (обструкцией) бронхов и/или бронхиол. Причиной ИЗЛ может быть поражение легких, которое инициирует нарушенную реакцию заживления, но в некоторых случаях этиология этих заболеваний неизвестна. ИЗЛ могут быть вызваны химическими веществами (силикоз, асбестоз, некоторые лекарственные средства), инфекциями (например, пневмонией) или другими заболеваниями (например, ревматоидным артритом, системным склерозом, миозитом или системной красной волчанкой).

Наиболее распространенными ИЗЛ являются идиопатический фиброз легких (ИФЛ) и саркоидоз, оба из которых характеризуются хроническим воспалением и снижением функции легких.

Саркоидоз - это заболевание с неизвестной причиной, которое характеризуется скоплением воспалительных клеток, которые образуют узелки (гранулемы), с частой первичной локализацией в легких (а также в коже и/или лимфатических узлах, хотя поражаться может любой орган). Когда саркоидоз поражает легкие, симптомы включают кашель, хрипы, одышку и/или боль в груди.

Лечение саркоидоза индивидуально для каждого пациента. В большинстве случаев возможно симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВП), но для пациентов с легочными симптомами часто применяются глюкокортикоиды (например, преднизон или преднизолон), антимаболиты и/или моноклональные антитела против фактора некроза опухоли.

ИФЛ представляет собой заболевание легких с неизвестной причиной, которым поражено около 5 миллионов человек во всем мире. Он не имеет вариантов лечения, за исключением, в редких случаях, трансплантации легких, что приводит к хроническому, необратимому, прогрессирующему ухудшению функции легких и, в большинстве случаев, к смерти в течение 2-5 лет (средняя выживаемость от 2,5 до 3,5 лет). Хотя общий прогноз при ИФЛ является плохим, трудно предсказать скорость его прогрессирования у отдельных пациентов. Факторы риска ИФЛ включают возраст, мужской пол, генетическую предрасположенность и курение сигарет в анамнезе. Ежегодная заболеваемость составляет 5-16 случаев на 100000 человек, при этом распространенность составляет 13-20 случаев на 100000 человек, резко увеличиваясь с

возрастом (King Jr TE *et al.*, *Lancet* (2011); **378**, 1949-1961; Noble PW *et al.*, *J. Clin. Invest.* 2012, 122, 2756-2762). ИФЛ ограничивается легкими и не поддается лечению, направленному на иммунную систему, что отличает его от легочного фиброза, связанного с системными заболеваниями.

Пациенты с ИФЛ обычно обращаются за медицинской помощью из-за хронической и прогрессирующей одышки при физической нагрузке и кашля. Визуализация легкого классически выявляет тяговый бронхоэктаз, утолщенные междолевые перегородки и признаки субплевральных «пчелиных сот». При наличии всех трех проявлений и отсутствии признаков системного заболевания соединительной ткани или воздействия окружающей среды, диагноз ИФЛ является весьма вероятным. Точный диагноз обычно ставится при помощи биопсии легкого и требует многопрофильной группы специалистов, включая пульмонологов, радиологов и патологов, имеющих опыт лечения интерстициальных заболеваний легких.

ИФЛ демонстрирует различные фенотипы с различным прогнозом, определяемым как легкий, средний и тяжелый. Легкие случаи развиваются стабильно или медленно, и пациентам иногда требуется несколько лет, чтобы обратиться за медицинской консультацией. Ускоренный ИФЛ имеет гораздо более быстрое прогрессирование с сокращением выживаемости, затрагивая подгруппу пациентов, обычно курящих мужчин. Выраженные обострения ИФЛ определяют как быстрое прогрессирование заболевания, и пациенты в этой подгруппе имеют очень плохие клинические исходы с высоким уровнем смертности в краткосрочной перспективе. Причина ИФЛ неизвестна, но, по-видимому, данное расстройство, вероятно, возникает в результате взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов, приводящих к неумолимому ремоделированию ткани, управляемому фибробластами, а не к нормальному восстановлению; патогенез обусловлен прежде всего фиброзом, а не воспалительным процессом. Все больше данных свидетельствует о том, что заболевание инициируется микротравмами альвеолярных эпителиальных клеток и апоптозом, активацией соседних эпителиальных клеток и привлечением стволовых клеток или клеток-предшественников, которые производят факторы, ответственные за распространение популяций фибробластов и миофибробластов, таким же образом, как это происходит в опухолях. Фибробластные очаги секретируют чрезмерное количество внеклеточного матрикса, который разрушает паренхиму легких и в конечном итоге приводит к потере функции легких.

Среднегодовая скорость снижения функции легких (жизненная емкость легких) находится в пределах 0,13-0,21 литра. Симптомы предшествуют диагностике на 1-2 года, а рентгенологические признаки могут предшествовать симптомам (Ley B *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011); **183**, 431-440).

На доклинических моделях и в клинических испытаниях были протестированы многочисленные подходы к лечению, такие как противовоспалительные, иммуномодулирующие, цитотоксические, общие антифиброзные, антиоксидантные, антикоагулянтные, антихемокиновые, антиангиогенные лекарственные средства, а также блокаторы PAC, антагонисты эндотелина и силденафил, которые, как было показано, в основном дают ограниченный эффект или не дают никакого эффекта (Rafii R *et al.*, *J. Thorac. Dis.* (2013); **5**, 48-73).

Существующее лечение ИФЛ включает применение кислорода. Применяемые лекарственные препараты включают пирфенидон или нинтеданиб, но они характеризуются ограниченной эффективностью для замедления прогрессирования заболевания. Кроме того, оба этих лекарственных средства обычно вызывают побочные эффекты (преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта).

Поскольку все вышеупомянутые лекарственные средства для лечения ИЗЛ (и ИФЛ) имеют недостатки, существует реальная клиническая потребность в более безопасных и/или более эффективных способах лечения.

Восстановление альвеолярного эпителия очень желательно в качестве терапевтического эффекта при ИФЛ, поэтому была также протестирована терапия стволовыми клетками. Некоторые доклинические исследования показали перспективность использования плюрипотентных стволовых клеток, которые могут дифференцироваться в эпителиальные и эндотелиальные клетки легких, тем самым восстанавливая повреждение легких и фиброз.

В настоящее время трансплантация легкого является единственным вмешательством, которое существенно улучшает выживаемость пациентов с ИФЛ. Однако нередки такие осложнения, как инфекции и отторжение трансплантата.

Поэтому важное значение имеет разработка новых стратегий лечения ИФЛ. Таким образом, фундаментальной задачей на будущее является разработка соответствующих терапевтических подходов, которые позволят обратить вспять или остановить прогрессирование заболевания.

В заявке на патент США 2004/0167176 описано получение трициклических гетероциклов для применения в качестве агонистов рецептора Ang II.

Селективные агонисты рецептора AT₂ со сниженным ингибированием CYP 450 описаны в Mahalingam *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2010); **18**, 4570-4590.

Способы перэтерификации для синтеза лигандов рецептора AT₂ с улучшенной стабильностью в микросомах печени человека описаны в Wannberg *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2018); **28**, 519-522.

В частности, в международной патентной заявке WO 2002/096883 описано получение имидазолил-, триазолил- и тетразолилтиофенсульфонамидов и их производных в качестве агонистов рецептора Ang II. Одним из соединений, описанных в указанном документе (в качестве Примера 1), является соединение C21 (*N*-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид). C21 был выбран для клинической разработки из группы примерно 20 родственных аналогов в качестве селективного агониста рецептора AT₂. В настоящее время он находится в стадии клинической разработки для лечения нарушений, связанных с рецептором AT₂, включая ИФЛ (см., например, международную патентную заявку WO 2016/139475).

Также было показано, что C21 может быть использован при лечении, среди прочего, инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии, кардиотоксичности, связанной с лечением рака, периферической невропатии и системного склероза (см., например, международные патентные заявки WO 2004/046141, WO 2016/092329, WO 2016/107879, WO 2016/139475, WO 2017/221012, WO 2019/008393 и заявку на патент США 2012/035232).

Во время разработки было обнаружено, что C21 имеет тот недостаток, заключающийся в том, что он является одновременно мощным ингибитором нескольких ферментов Цитохрома P450 (CYP), особенно CYP 2C9 и CYP 3A4, потенциально влияющих на метаболизм других лекарственных средств, а также быстро гидролизует до неактивного сульфонамидного метаболита. Таким образом, фундаментальной задачей является разработка мощных и селективных агонистов AT₂, которые являются метаболически стабильными и/или проявляют меньшее ингибирование ферментов CYP.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что некоторые химически модифицированные соединения, определенные далее в настоящем документе, являются не только селективными агонистами рецептора AT₂, но также более эффективны, имеют значительно улучшенную стабильность к метаболическому гидролизу и/или проявляют меньшее ингибирование ферментов CYP по сравнению с C21.

Описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I

Для целей толкования настоящего описания будут использоваться следующие определения и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число и наоборот.

Соединения названы в соответствии с номенклатурой IUPAC, созданной программой Chemdoodle 8.1.0.

Во избежание сомнений, специалист в данной области техники понимает, что в настоящем документе ссылки на соединения согласно конкретным аспектам настоящего изобретения (такие как любой аспект настоящего изобретения, относящийся к соединениям формулы I, как определено выше в настоящем документе) будут включать ссылки на все варианты реализации и конкретные признаки настоящего изобретения, и на то, какие варианты реализации и характерные признаки могут быть скомбинированы для того, чтобы сформировать дополнительные варианты реализации и признаки настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, будут иметь общее значение, понятное для специалиста в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли могут быть образованы обычными способами, например, реакцией формы свободной кислоты или свободного основания соединения согласно настоящему изобретению с одним или более эквивалентами подходящей кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методик (например, под вакуумом, путем лиофилизации или фильтрования). Соли могут быть также получены с использованием методик, известных специалистам в данной области техники, например, путем обмена противоиона соединения согласно настоящему изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Конкретные соли присоединения кислоты, которые могут быть упомянуты, включают карбоксилатные соли, такие как формиат, ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, фумарат, малеат и подобные, сульфонатные соли, такие как метансульфонат, этансульфонат, толуолсульфонат и подобные, галогенидные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид и подобные, сульфатные и фосфатные соли, такие как сульфат или фосфат и подобные.

Конкретные соли присоединения основания, которые могут быть упомянуты, включают соли, образованные с щелочными металлами (такие как соли Li, Na и K), щелочноземельными металлами (такие как соли Mg и Ca) или другими металлами (такие как соли Al и Zn), аминными основаниями (такими как аммиак, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин). Более конкретно, соли присоединения оснований, которые могут быть упомянуты, включают соли Mg, Ca и, наиболее конкретно, соли K и Na.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде твердых веществ и, таким образом, объем настоящего изобретения включает все их аморфные, кристаллические и частично кристаллические формы, и могут также существовать в виде масел. Если соединения согласно настоящему изобретению существуют в кристаллической и частично кристаллической формах, то такие формы могут включать сольваты, которые входят в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в растворе (т.е. в растворе в подходящем растворителе). Например, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в водном растворе, и в этом случае соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в форме их гидратов.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать двойные связи и, следовательно, если не указано иное, могут существовать как *E-* (*entgegen*) и *Z-* (*zusammen*) геометрические изомеры относительно каждой отдельной двойной связи. Если не указано иное, все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем настоящего изобретения (особенно те, которые обладают достаточной стабильностью для их выделения).

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать один или более асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую и/или диастереоизомерию (т.е. существовать в энантиомерных или диастереомерных формах). Диастереоизомеры могут быть разделены с использованием обычных способов, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Различные стереоизомеры (т.е. энантиомеры) могут быть выделены путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием обычных способов, например, фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. В качестве альтернативы, желаемый энантиомер или диастереоизомер может быть получен из подходящих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не будут вызывать рацемизацию или эпимеризацию (т.е.

методом «хирального пула»), путем взаимодействия соответствующего исходного вещества с «хиральным вспомогательным веществом», которое впоследствии может быть удалено на подходящей стадии посредством дериватизации (т.е. разделения, включая динамическое разделение; например, с помощью гомохиральной кислоты с последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография), или реакции с подходящим хиральным реагентом или хиральным катализатором, причем все указанные способы и процессы можно осуществлять в условиях, известных специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все стереоизомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

Если не указано иное, C₁₋₇ алкильные группы (например, C₁₋₆ алкильные группы или C₁₋₃ алкильные группы) и алкильные части C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкиларила, C₁₋₆ алкилгетероарильные группы (где, во всех случаях, 6 является верхним пределом диапазона), определённые в настоящем документе, могут иметь прямую цепь или, при наличии достаточного количества (т.е. минимум двух или трех, сообразно ситуации) атомов углерода, разветвленную цепь и/или быть циклическими (таким образом, образуя C₃₋₇ циклоалкильную группу). При наличии достаточного количества (т.е. минимум четырех) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими (образуя, таким образом, частично циклическую C₄₋₇-алкильную группу). Например, циклоалкилоксигруппы, которые могут быть упомянуты, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Аналогично, частично циклические алкильные группы (которые также могут называться «частично циклизированными алкильными» группами), которые могут быть упомянуты, включают циклопропилметил и циклогексилметил. При наличии достаточного количества атомов углерода, такие группы также могут быть полициклическими (например, бициклическими или трициклическими) и/или спироциклическими.

C₃₋₆ алкильные группы и C₃₋₆ алкоксигруппы могут быть ненасыщенными и, таким образом, включать двойную или тройную связь.

Конкретные алкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают алкильные группы с линейной цепью (т.е. неразветвленные и/или циклические). Например, C₁₋₆ алкильные группы и алкильные части C₁₋₆ алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изобутил*, *трет*-бутил; пропил, такой как *n*-пропил, 2-метилпропил или *изо*пропил; этил; и метил.

Во избежание каких-либо сомнений, место присоединения C₁₋₆ алкильных групп и алкильных частей C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкильных, C₁₋₆ алкиларильных, C₁₋₆ алкилгетероарильных групп находится в алкильной части таких групп.

Во избежание сомнений, алкоксигруппы присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода в указанной группе, а алкоксиалкильные группы присоединены к остальной части молекулы через алкильную часть указанной группы.

Если не указано иное, алкокси относится к O-алкильной группе, в которой термин «алкил» имеет значение (-я), указанное выше.

В контексте настоящего документа упоминание гетероатомов имеет обычное значение, подразумеваемое специалистами в данной области техники. Конкретные гетероатомы, которые могут быть упомянуты, включают фосфор, селен, кремний, бор, кислород, азот и серу (например, кислород, азот и серу, в частности, кислород и азот).

При использовании в настоящем документе, упоминания «гетероарильных» (которые также могут упоминаться как «гетероароматические») колец или групп могут относиться к гетероароматическим группам, содержащим один или более гетероатомов (например, один или более гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и/или серы). Такие гетероарильные группы могут включать одно, два или три кольца, из которых по меньшей мере одно является ароматическим (причём ароматическое кольцо (кольца) может содержать или не содержать один или несколько гетероатомов). Заместители в гетероарильных/гетероароматических группах могут, если это уместно, находиться на любом подходящем атоме в системе колец, включая гетероатом (например, на подходящем атоме N).

Местом присоединения гетероарильных/гетероароматических групп может быть любой атом кольцевой системы, включая (если это уместно) гетероатом. Бициклические гетероарильные/гетероароматические группы могут включать бензольное кольцо, конденсированное с одним или более дополнительными ароматическими или неароматическими гетероциклическими кольцами, в этих случаях местом присоединения полициклической гетероарильной/гетероароматической группы может быть любое кольцо, включая бензольное кольцо или гетероарильное/гетероароматическое или гетероциклическое кольцо.

Во избежание сомнений, специалист в данной области техники понимает, что гетероарильные группы, которые могут быть частью соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены химическим путем, как известно специалистам в данной области техники. Различные гетероарильные группы хорошо известны

специалистам в данной области техники, такие, как пиридинил, пирролил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, имидазотиазолил, тиенотиофенил, пиримидинил, фуропиридинил, индолил, азаиндолил, пиразинил, пиразолопиримидинил, индазолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотриазолил и пуринил.

Во избежание сомнений, оксиды гетероарильных/гетероароматических групп также включены в объём настоящего изобретения (например, *N*-оксид).

Как указано выше, гетероарил включает полициклические (например, бициклические) группы, в которых одно кольцо является ароматическим (а другое может быть или не быть ароматическим). Следовательно, другие гетероарильные группы, которые могут быть упомянуты в настоящем документе, включают такие группы, как бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, дигидробензо[*d*]изотиазол, 3,4-дигидробензо[1,4]оксазинил, дигидробензотиофенил, индолинил, 5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[1,2-*b*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, тиохроманил и подобные.

Ароматические группы могут быть показаны как циклические группы, содержащие подходящее число двойных связей для обеспечения ароматичности.

При использовании в настоящем документе, термин арил может относиться к C₆₋₁₄ (например, C₆₋₁₀) ароматическим группам. Такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими и, в случае бициклических групп, полностью или частично ароматическими. C₆₋₁₀-арильные группы, которые могут быть упомянуты, включают фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инданил и подобные (например, фенил, нафтил и подобные).

Как понятно квалифицированному специалисту, арильные группы, которые могут быть частью соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены химическим путем, как известно специалистам в данной области техники.

Во избежание сомнений укажем, что местом присоединения заместителей в арильных группах может быть любой подходящий атом углерода системы колец.

Настоящее изобретение включает также меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению, которые идентичны перечисленным в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно

встречающегося в природе (или наиболее распространенного в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в настоящем документе, входят в объем соединений согласно настоящему изобретению. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению также включают дейтерированные соединения, т.е. соединения согласно настоящему изобретению, в которых один или более атомов водорода замещены изотопом водорода дейтерием.

В тех случаях, когда сущность двух или более заместителей в соединении согласно настоящему изобретению может быть одинаковой, фактическая сущность соответствующих заместителей ни в коем случае не является взаимозависимой. Например, в ситуации, когда присутствуют две или более галогеновые группы, такие группы могут быть одинаковыми или различными (например, две хлоридные группы, или одна фторидная и одна хлоридная группа). Сходным образом, когда присутствуют две или более алкильные группы, рассматриваемые группы могут быть одинаковыми или различными с точки зрения числа атомов углерода в них и/или того, являются они линейными, разветвленными или другими.

Кроме того, когда указано, что заместитель сам необязательно замещен одним или несколькими заместителями (например, фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена), указанные заместители, где это возможно, могут быть расположены на одном и том же или на различных атомах. Такие необязательные заместители могут присутствовать в любом подходящем количестве (например, соответствующая группа может быть замещена одним или более такими заместителями, например, одним таким заместителем).

Когда группы упоминаются в настоящем документе как необязательно замещенные, конкретно предполагается, что такие необязательные заместители могут отсутствовать (т.е. ссылки на такие необязательные заместители могут быть удалены), и в этом случае необязательно замещенная группа может быть упомянута как незамещенная.

Если не указано иное, заместители (необязательные или иные) могут быть расположены в любом месте группы, к которой они могут быть присоединены. В этом отношении алкильные и алкоксигруппы (например), которые могут быть замещены одним или более заместителями, также могут оканчиваться такими заместителями (под которыми мы подразумеваем находящиеся на конце, например, алкильной или алкоксильной цепи).

Во избежание сомнений, в тех случаях, когда сущность двух или более заместителей в соединении формулы I может быть одинаковой, фактическая сущность соответствующих заместителей ни в коем случае не является взаимозависимой. Например, в ситуации,

когда оба R^2 и R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, рассматриваемые C_{1-6} алкильные группы могут быть одинаковыми или различными.

Как понятно квалифицированному специалисту, соединения согласно настоящему изобретению, которые являются объектом настоящего изобретения, включают те, которые предусматривают возможность их получения, т.е. те, которые могут быть получены в стабильной форме. То есть соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, которые являются достаточно устойчивыми для того, чтобы выдерживать выделение, например, из реакционной смеси, до приемлемой степени чистоты.

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают те, в которых:

R^1 представляет собой C_{1-4} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), необязательно замещенную максимум тремя атомами галогена (например, $CH_2CHClCH_2CH_2F$ или CH_2CF_3);

R^2 и R^3 независимо представляют собой H или C_{1-4} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), необязательно замещенную максимум тремя атомами галогена (например, $CH_2CHClCH_2CH_2F$ или CH_2CF_3);

R^4 представляет собой C_{1-4} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), необязательно замещенную максимум тремя атомами галогена; C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную или более предпочтительно оканчивающуюся максимум тремя атомами галогена; арил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена (например, фенил, фторфенил или трифторфенил); C_{1-3} алкиларил; или C_{1-3} алкилгетероарил;

R^5 представляет собой H или C_{1-4} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил));

R^6 представляет собой C_{1-4} алкильную группу, необязательно замещенную или более предпочтительно оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора;

Y^1 представляет -CH-, -CF- или -N-;

Y^2 представляет собой -N- или, более предпочтительно, -CH-, -CF-;

Y^3 представляет собой -CH-;

Y^4 представляет собой -CH- или -N-.

Более предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают такие, в которых:

R^1 представляет собой C_{1-3} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил)), необязательно замещенную максимум тремя атомами фтора (например, CH_2CF_3 или $-CH_2CH_2CH_2F$);

R^2 и R^3 независимо представляют собой метил или этил или, более предпочтительно, H;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), необязательно замещенную или более предпочтительно оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора; или C₁₋₂ алкокси-C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную или более предпочтительно оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора; фенил; C₁₋₂ алкиларил (например, C₁₋₂ алкилфенил); или C₁₋₂ алкилгетероарил (например, C₁₋₂ алкилтиофенил);

R⁶ представляет собой бутил, более предпочтительно изобутил, необязательно замещенный или более предпочтительно оканчивающийся максимум тремя атомами фтора.

Особенно предпочтительные соединения согласно настоящему включают такие, в которых:

R¹ представляет собой этил или, более предпочтительно, метил;

R² представляет собой метил или, более предпочтительно, H;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой этильную, пропильную (например, *n*-пропил) или бутильную (например, *n*-бутил) группу, необязательно замещенную или более предпочтительно оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора; C₁₋₂ алкокси-C₁₋₂ алкильную группу, такую как метоксиэтильная группа, необязательно замещенную или более предпочтительно оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора; фенил; бензил; тиофен-2-илметил; или пиридин-2-илметил;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой бутил, более предпочтительно изобутил;

Y¹ представляет собой -CF- или, более предпочтительно, -CH-;

Y², Y³ и Y⁴ представляют собой CH.

Таким образом, конкретные предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению, которые могут быть упомянуты, включают

1-бензил-3-(5-изобутил-3-{*p*-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,

p-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,

p-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,

1-бутил-3-(5-изобутил-3-{*p*-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,

p-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-(4,4,4-трифторбутил)мочевину,

1-бензил-3-(3-{*p*-[(2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)мочевину,

p-[(2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевину,
p-[(2,4-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
и их фармацевтически приемлемые соли.

Дальнейшие конкретные предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению, которые могут быть упомянуты, включают

3-(3-{*p*-[(2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
1-бензил-3-(3-{*p*-[(2,4-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)мочевину,
3-(3-{*p*-[(2,4-симетил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
1-бензил-3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-3-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]мочевину,
1-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-3-[2-(1*H*-имидазол-4-ил)этил]мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-метил-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(4,4,4-трифторбутил)мочевину,
3-(5-изобутил-3-{5-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
3-(5-изобутил-3-{2-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевину,
3-(5-изобутил-3-{2-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
3-(5-изобутил-3-{2-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
1-[(3,5-дифторфенил)метил]-3-(5-изобутил-3-{5-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевину,

3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[1-(2-пиридил)этил]мочевину,
3-(3-{2-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
3-(3-{2-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевину,
1-(3-фторпропил)-3-(5-изобутил-3-{п-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,
1-(3,3-дифторпропил)-3-(5-изобутил-3-{п-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,
1-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(2-метоксиэтил)мочевину,
3-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-1-[(4-фторфенил)метил]мочевину,
1-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевину,
1-[(3,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-[(тиофен-2-ил)метил]мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-[(4-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(2-метилпропил)мочевину,
1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(4,4,4-трифторбутил)мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевину,
1-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-3-пропоксимочевину,

3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2,2,2-трифторэтил) -2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину, и
3-(3-{3,5-дифтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
и их фармацевтически приемлемые соли.

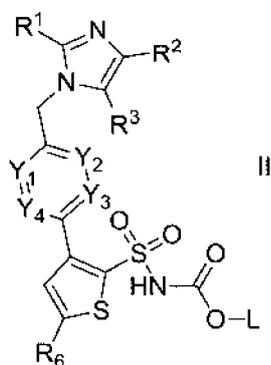
Названия IUPAC были сгенерированы из программы Chemdoodle 8.1.0.

Более предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают соединения из примеров, описанных ниже.

Соединения формулы I могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, как описано ниже.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения формулы I, причем указанный способ включает:

(i) приведение во взаимодействие соединения формулы II



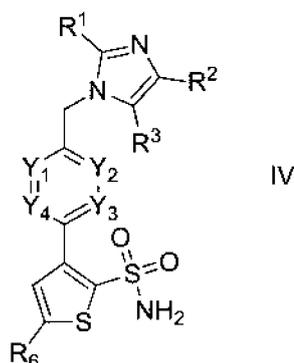
где R¹, R², R³, R⁶, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ такие, как определено выше, и L представляет собой C₁₋₆ алкил, с соединением формулы III или его солью,



III,

где R⁴ и R⁵ такие, как определено выше, например, при температуре около комнатной или выше (например, до 90-110°C) в присутствии подходящего растворителя, такого как толуол, ацетонитрил или диоксан, и/или подходящего основания, такой как триэтиламин или 4-диметиламинопиридин.

(ii) В случае соединений формулы I, в которых R⁵ представляет собой H, приведение во взаимодействие соединения формулы IV,



где R¹, R², R³, R⁶, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ такие, как определено выше, с соединением формулы V



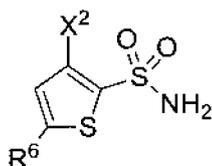
где R⁴ такой, как определено выше, например, при температуре около комнатной или выше (например, до 60-70°C), необязательно в присутствии подходящего основания (например, пиrolлидинопиридина, пиридина, триэтиламина, трибутиламина, триметиламина, диметиламинопиридина, ди-изопропиламина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена или их смесей) и подходящего растворителя (например, пиридина, дихлорметана, этилацетата, тетрагидрофурана, диметилформаида).

Соединения формулы II могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы IV, как определено выше, с соединением формулы VI



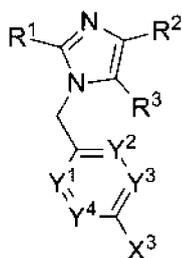
где X¹ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген (например, хлор или бром), и M представляет собой -OC₁₋₆ алкил, например, при температуре ниже, около или выше комнатной (например, 0°C или до 60-70°C) в присутствии подходящего основания (такого как гидрокарбонат натрия, пиrolлидинопиридин, пиридин, триэтиламин, трибутиламин, триметиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или их смеси) и подходящего растворителя (такого как пиридин, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, диметилформамид или толуол).

Соединения формулы IV могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы VII



VII

где R⁶ такой, как определено выше, или его *N*-защищенного производного, где X² представляет собой подходящую группу перекрестного сочетания, с соединением формулы VIII

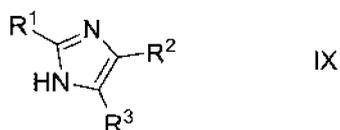


VIII

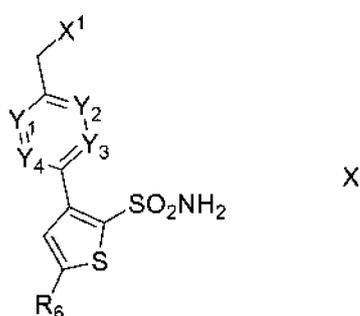
где X³ представляет собой подходящую группу перекрестного сочетания. Вышеупомянутая реакция сочетания предпочтительно является реакцией Сузуки, и поэтому ее можно проводить в стандартных условиях Сузуки, что означает, что один из X² и X³ представляет собой либо одну из подходящих групп перекрестного сочетания Сузуки (или «партнеров»), то есть бороновую кислоту (-B(OH)₂) и галогеновые группы, такие как йод или бром, а другая представляет собой другую группу. R¹, R², R³, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ такие, как определено выше. В указанной реакции могут применяться стандартные условия Сузуки, которые включают, например, присутствие подходящей системы катализаторов сочетания (например, палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, Pd(PPh₃)₄ или Pd(OAc)₂/лигандом (где лиганд может представлять собой, например, PPh₃, P(*o*-Tol)₃ или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)) и подходящего основания (например, гидроксида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, триэтиламина или диизопропиламина), а также подходящей системы растворителей (например, этанола, *n*-бутанола, диметоксиметана, диметилформамида, диметилового эфира этиленгликоля, воды или их смесей). Указанную реакцию можно проводить при температуре выше комнатной (например, при температуре кипения используемой системы растворителей). Если используется защищенный вариант соединения формулы VII, за такой реакцией может следовать снятие защиты с SO₂NH-группы в стандартных условиях, например, как описано далее. За реакцией соединения формулы VII с соединением формулы VII также может следовать реакция полученного таким образом промежуточного соединения с подходящей кислотой с образованием соли присоединения кислоты или, более

предпочтительно, ее N-защищенного варианта. Подходящие соли присоединения кислоты включают фумаратные, трифторацетатные и оксалатные соли.

В качестве альтернативы, соединения формулы IV могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы IX

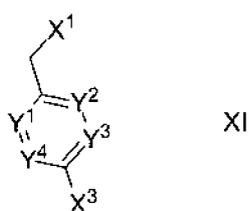


где R¹, R² и R³ такие, как определено выше, с соединением формулы X



где R⁶, X¹, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ такие, как определено выше (X¹, в частности, может представлять собой бром), или его N-защищенным производным, например, при температуре около или ниже комнатной в присутствии подходящего основания (например, пиридина) и подходящего органического растворителя (например, толуола). Если используется защищенный вариант соединения формулы X, за такой реакцией может следовать снятие защиты с SO₂NH-группы в стандартных условиях, например, как описано далее. Кроме того, соединения формулы IV могут быть получены таким способом, например, согласно или аналогично процессам, описанным, среди прочего, в заявке на патент Великобритании GB 2281298.

Соединения формулы VIII могут быть получены стандартными способами, например, путем приведения во взаимодействие соединения формулы IX, как определено выше, с соединением формулы XI



где X^1 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 такие, как определено выше, например, в условиях, аналогичных описанным выше в отношении получения соединений формулы IV.

Соединения формулы X известны в данной области. Например, они могут быть получены согласно или аналогично способам, описанным, в частности, в патенте США № 5312820, заявке на патент Великобритании GB 2281298 и/или международной патентной заявке WO 02/096883.

Соединения формулы VII известны в данной области. Например, они могут быть получены согласно или аналогично способам, описанным, в частности, в международной патентной заявке WO 02/096883.

Соединения формул III, V, VI, VIII, IX и XI либо коммерчески доступны, либо известны из литературных источников, либо могут быть получены по аналогии со способами, описанными в настоящем документе, или с помощью стандартных способов синтеза, в соответствии со стандартными методиками, из доступных исходных материалов с использованием подходящих реагентов и условий реакции.

Специалистам в данной области техники понятно, что в способах, описанных выше и ниже, может потребоваться защита функциональных групп промежуточных соединений защитными группами.

Функциональные группы, которые желательно защитить, включают сульфонамидо, амидо, амина и альдегид. Подходящие защитные группы для сульфонамидо, амидо и амина включают трет-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил (Teos) или трет-бутил. Подходящие защитные группы для альдегида включают спирты, такие как метанол или этанол, и диолы, такие как 1,3-пропандиол или, предпочтительно, 1,2-этандиол (таким образом образующими циклический ацеталь). Защиту и снятие защиты с функциональных групп можно осуществлять до или после реакции на вышеупомянутых схемах.

Защитные группы можно вводить и удалять в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники и описанными далее. Например, защищенные соединения/промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, могут быть химически превращены в незащищенные соединения с использованием стандартных способов снятия защиты. Тип используемого химического превращения будет обуславливать необходимость и тип защитных групп, а также последовательность проведения синтеза. Использование защитных групп подробно описано в публикации «Protective Groups in Organic Synthesis», 3-е издание, T.W. Greene

& P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Медицинское и фармацевтическое применение

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению, и следовательно композиции и наборы, включающие их, полезны, поскольку они обладают фармакологической активностью и/или метаболизируются в организме после перорального или парентерального введения с образованием соединений, которые обладают фармакологической активностью.

Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению, как определено выше, для применения в качестве фармацевтического средства (или для применения в медицине).

В частности, соединения согласно настоящему изобретению являются агонистами рецепторов Ang II. Таким образом, ожидается, что соединения согласно настоящему изобретению будут полезны в тех условиях, при которых эндогенная выработка Ang II недостаточна и/или когда желательно или требуется усиление эффекта Ang II.

Более конкретно, соединения согласно настоящему изобретению являются агонистами рецептора AT₂ и, в частности, являются селективными (по сравнению с рецептором AT₁) агонистами этого субрецептора, например, как может быть продемонстрировано в тестах, описанных ниже.

Агонисты рецептора AT₂ включают агонисты, которые полностью и частично активируют рецептор AT₂. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут избирательно связываться с рецептором AT₂ и проявлять агонистическую активность в отношении него. Под соединениями, которые «избирательно связываются» с рецептором AT₂, мы понимаем, что отношение аффинности для соответствующего соединения (AT₂:AT₁) при конкретной концентрации составляет по меньшей мере 100:1, предпочтительно по меньшей мере 1000:1.

Кроме того, ожидается, что соединения согласно настоящему изобретению будут полезны в тех условиях, в которых экспрессируются AT₂-рецепторы, и их стимуляция является желательной или необходимой.

В этом отношении соединения согласно настоящему изобретению показаны для лечения состояний, характеризующихся вазоконстрикцией, фиброзом, повышенным ростом и/или дифференцировкой клеток, повышенной сократительной способностью сердца,

повышенной сердечно-сосудистой гипертрофией и/или повышенной задержкой жидкости и электролитов, а также кожными и скелетно-мышечными нарушениями.

Соединения согласно настоящему также могут проявлять активность в отношении рецепторов тромбоксана. В этом отношении соединения согласно настоящему изобретению могут оказывать ингибирующий эффект на активацию и/или агрегацию тромбоцитов (и, таким образом, например, антитромботический эффект) и/или могут терапевтически уменьшать сужение сосудов и/или бронхоспазм.

Соединения согласно настоящему изобретению также показаны для лечения расстройств, связанных со стрессом, и/или для улучшения механизмов микроциркуляции и/или защиты слизистой оболочки.

Таким образом, ожидается, что соединения согласно настоящему изобретению будут полезны при лечении заболеваний, которые можно охарактеризовать, как указано выше, и которые относятся, например, к желудочно-кишечному тракту, сердечно-сосудистой системе, дыхательным путям, почкам, глазам, женской репродуктивной (овуляционной) системе и центральной нервной системе (ЦНС).

Заболевания желудочно-кишечного тракта, которые можно упомянуть, включают эзофагит, синдром Барретта, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, диспепсию (включая неязвенную диспепсию), гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), панкреатит, заболевания печени (например, гепатит), заболевание желчного пузыря, полиорганную недостаточность (ПОН) и сепсис. Другие заболевания желудочно-кишечного тракта, которые можно упомянуть, включают ксеростомию, гастрит, парез желудка, повышенную кислотность, расстройства желчевыводящих путей, целиакию, болезнь Крона, язвенный колит, диарею, запор, колики, дисфагию, рвоту, тошноту, расстройство желудка и синдром Шегрена.

Заболевания дыхательных путей, которые можно упомянуть, включают воспалительные заболевания, такие как астма, обструктивные заболевания легких (такие как хроническое обструктивное заболевание легких), пневмонит, легочная гипертензия и респираторный дистресс-синдром взрослых.

Заболевания почек, которые можно упомянуть, включают почечную недостаточность, нефрит и почечную гипертензию.

Заболевания глаз, которые можно упомянуть, включают диабетическую ретинопатию, преждевременную ретинопатию и микроваскуляризацию сетчатки.

Заболевания женской репродуктивной системы, которые можно упомянуть, включают овуляторную дисфункцию.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно упомянуть, включают гипертонию, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность (включая сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса), атеросклероз, артериальный тромбоз, венозный тромбоз, эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальные поражения, стеноз после баллонной дилатации, ангиогенез, диабетические осложнения, микрососудистую дисфункцию, стенокардию, сердечные аритмии, перемежающуюся хромоту, преэклампсию, инфаркт миокарда, повторный инфаркт, ишемические поражения, эректильную дисфункцию и пролиферацию неоинтимы.

Заболевания ЦНС, которые можно упомянуть, включают когнитивные дисфункции, дисфункции приема пищи (голод/сытость) и жажду, инсульт, церебральные кровотечения, церебральную эмболию и церебральный инфаркт, рассеянный склероз (РС), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны для модуляции метаболизма и пролиферации роста, например, при лечении старения, гипертрофических нарушений, гиперплазии простаты, аутоиммунных заболеваний (например, артрита, такого как ревматоидный артрит, или системной красной волчанки), псориаза, ожирения, регенерации нейронов, заживлении язв, ингибировании гиперплазии жировой ткани, дифференцировки и пролиферации стволовых клеток, фиброзных расстройств, рака (например, желудочно-кишечного тракта (включая пищевод или желудок), предстательной железы, молочной железы, печени, почек, а также рака лимфатической системы, рака легкого, рака яичников, рак поджелудочной железы, гематологических злокачественных новообразований и т.д.), апоптоза, опухолей (в целом) и гипертрофии, диабета, поражения нейронов и отторжения органов.

Соединения согласно настоящему изобретению также полезны при лечении инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии, кардиотоксичности, связанной с лечением рака, периферической невропатии и, в частности, системного склероза.

Соединения согласно настоящему изобретению особенно показаны для лечения и/или профилактики ИЗЛ, таких как саркоидоз или фиброз, более конкретно, легочный фиброз и, в частности, ИФЛ, а также состояний, которые могут вызывать ИЗЛ, таких как системный склероз, ревматоидный артрит, миозит или системная красная волчанка, или

иным образом связаны с ИЗЛ, такие как легочная гипертензия и/или легочная артериальная гипертензия.

Соединения согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении фиброза легких, в частности, ИФЛ.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения легочного фиброза и, в частности, ИФЛ, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению человеку, страдающему от такого состояния.

При лечении фиброза легких, включая ИФЛ, соединения согласно настоящему изобретению могут обладать антифиброзным эффектом с уменьшением фиброза и предотвращением дальнейшего отложения внеклеточного матрикса. Соединения согласно настоящему изобретению могут уменьшать рубцевание легких/заживление ран, а также обладать антиапоптотическим эффектом, тем самым предотвращая апоптоз альвеолярных эндотелиальных клеток, являющихся иницирующим фактором развития фиброза легких. Соединения согласно настоящему изобретению также могут обладать антипролиферативным эффектом, тем самым снижая ракоподобную пролиферацию фибробластов и миофибробластов при фиброзе легких. Соединения согласно настоящему изобретению также могут улучшать ремоделирование сосудов при фиброзе легких, тем самым снижая вторичную легочную гипертензию. Наконец, соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать противовоспалительные и антицитокиновые эффекты.

Кроме того, соединения согласно настоящему также могут быть полезны при лечении или профилактике любого фиброзного состояния одного или более внутренних органов, характеризующегося чрезмерным накоплением фиброзной соединительной ткани, и/или для лечения или профилактики фиброгенеза, а также заболеваемости и смертности, которые могут быть связаны с ним. Такой фиброз может быть связан с симпатическим воспалительным состоянием, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и воспаление, травма и/или недостаточность нескольких органов, которые могут быть вызваны внутренним или внешним повреждением (например, травмой) или инфекцией.

Таким образом, такие состояния могут быть результатом сепсиса или септического шока, вызванного вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. Более того, острое повреждение легких, ARDS и, в частности, SARS могут быть вызваны вирусами, такими как коронавирусы, включая новый коронавирус SARS 2 (SARS-CoV-2), который может привести к внутреннему повреждению тканей и/или дисфункции соответствующих

внутренних (например, слизистых) тканей, таких как респираторный эпителий. Такое повреждение тканей, в свою очередь, может привести к тяжелому фиброзу. Например, известно, что заболевание SARS, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2 (коронавирусная болезнь 2019 или COVID-19), во многих случаях приводит к фиброзу.

Соединения согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении заболевания или состояния, при которых желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при которых ингибирование одного или более ферментов CYP нежелательно.

В альтернативном варианте реализации изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при котором ингибирование ферментов CYP нежелательно.

Под «заболеванием или состоянием, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при котором ингибирование ферментов CYP нежелательно» авторы настоящего изобретения подразумевают заболевания или состояния, которые, как известно, поддаются лечению путем активации рецепторов AT₂, такие как упомянутые далее, но при этом существующие методы лечения таких состояний могут включать введение других терапевтических агентов, которые метаболизируются CYP. Такие заболевания или состояния могут, таким образом, включать состояния, при которых ингибирование по меньшей мере одного фермента CYP не является требуемым, предпочтительным и/или желательным или при которых такое ингибирование является или могло бы быть вредным для пациента.

Конкретными заболеваниями или состояниями, при которых желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при которых ингибирование ферментов CYP нежелательно, являются интерстициальные заболевания легких (например, фиброз легких, ИФЛ, системный склероз и саркоидоз), аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз и воспалительное заболевание кишечника), хронические заболевания почек (например, диабетическая нефропатия), легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия и/или инфаркт (например, инфаркт миокарда и инсульт). Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении интерстициальных заболеваний легких, таких как ИФЛ; аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит; хронических заболеваний почек, таких как диабетическая нефропатия; легочной гипертензии, в том числе легочной артериальной гипертензии; и/или инфаркта, такого как инфаркт миокарда.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов АТ₂, но при котором ингибирование ферментов СYP нежелательно (например, фиброз легких, в частности ИФЛ), причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению человеку, страдающему от соответствующего состояния.

Соединения согласно настоящему показаны как для терапевтического, паллиативного и/или диагностического лечения, так и для профилактического лечения (в которое авторы включают предотвращение и/или устранение ухудшения и/или усугубления состояния) любого из вышеперечисленных состояний.

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят перорально, внутривенно, подкожно, буккально, ректально, дермально, назально, трахеально, бронхиально, любым другим парентеральным путем, или путем ингаляции или легочным путем, или посредством любой их комбинации в фармацевтически приемлемой лекарственной форме, в растворе, в суспензии, в эмульсии, включая наносуспензии, или в липосомальном составе. Дополнительные способы введения включают, но не ограничиваются ими, внутриартериальное, внутримышечное, внутрибрюшинное, интрапортальное, внутрикожное, эпидуральное, интратекальное введение или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно вводить по отдельности (например, отдельно) и/или последовательно и/или параллельно в одно и то же время (например, одновременно), с использованием различных путей введения, но предпочтительно их вводят при помощи известных фармацевтических составов, включая таблетки, капсулы или эликсиры для перорального введения, суппозитории для ректального введения, стерильные растворы, суспензии или эмульсии для парентерального или внутримышечного введения или путем ингаляции и тому подобное. Введение путем ингаляции предпочтительно осуществляют с использованием распылителя, таким образом доставляя соединение согласно настоящему изобретению к малой легочной ткани, включая альвеолы и бронхиолы, предпочтительно, не вызывая раздражения или кашля у субъекта, получающего лечение.

Предпочтительно введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению осуществляют комбинацией путей введения, по отдельности (например, с интервалом примерно 2 или более часов друг от друга), последовательно (например, в пределах примерно 2 часов друг от друга) или

параллельно в одно и то же время (например, одновременно), в том числе путем ингаляции и перорально, с достижением эффективной дозировки.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂ (и таких заболеваний или состояний, при которых ингибирование ферментов СYP нежелательно), включая фиброз легких, и, в частности, ИФЛ, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению посредством комбинации путей введения, по отдельности, последовательно, либо параллельно в одно и то же время, предпочтительно путем ингаляции и перорально, для достижения эффективного количества или дозировки, пациенту, нуждающемуся в такой терапии.

Такие комбинации путей введения, предпочтительно путем ингаляции и перорально, могут быть представлены в виде отдельных составов соединения согласно настоящему изобретению, которые оптимизированы для каждого пути введения.

Такие составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартной и/или принятой фармацевтической практикой.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, таким образом, предложен фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Соединения согласно настоящему можно вводить в комбинации с другими агонистами AT₂, известными в данной области, такими как C21, а также в комбинации с антагонистами рецепторов AT₁, которые известны в данной области, и/или в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Неограничивающие, но иллюстративные примеры антагонистов рецептора AT₁, которые можно применять в соответствии с вариантами реализации, включают азилсартан, кандесартан, эпросартан, фимасартан, ирбесартан, лозартан, милфасартан, олмесартан, помисартан, пратосартан, рипиасартан, саприсартан, тасосартан, телмисартан, валсартан и/или их комбинации. Неограничивающие, но иллюстративные примеры ингибиторов АПФ, которые можно применять в соответствии с вариантами реализации, включают каптоприл, зофеноприл, эналаприл, рамиприл, хинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, трандолаприл, фозиноприл, моексиприл, цилазаприл, спираприл, темокаприл, алацеприл, церонаприл, делеприл, мовелтиприл и/или их комбинации.

Другие активные ингредиенты, которые можно вводить в сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению, включают хромогликат натрия; антагонисты рецепторов эндотелина, такие как бозентан, амбризентан, ситаксентан и мацитентан; ингибиторы PDE5, такие как силденафил и тадалафил; простаглицлин (эпопростенол) и его аналоги, такие как илопрост и трепростинил; другие биопрепараты, включая интерферон гамма-1b, этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб; и метотрексат. Другие разрабатываемые активные ингредиенты, которые можно вводить совместно с соединениями согласно настоящему изобретению, включают памревлумаб (анти-CTGF, Fibrogen); GLPG1690 (ингибитор аутоксина, Galapagos), TD139 (ингибитор Галектина-3, Galecto), PRM-151 (рекомбинантный пентраксин-2, Promedior), BBT-877 (ингибитор аутоксина, Boehringer/Bridge), CC-90001 (ингибитор JNK, Celgene), PBI-4050 (двойной агонист GPR40/антагонист GPR84, Prometic), BMS-986020 (антагонист рецептора лизофосфатидиновой кислоты, BMS), RVT-1601 (стабилизатор тучных клеток, Respivot), SMO4646 (ингибитор wnt-сигнала, United Therapeutics), KD25 (ингибитор Rho-ассоциированной киназы, Kadmon Holdings), BG00011 (антагонист интегрина, Biogen), PLN-74809 (антагонист интегрина, Pilant Therapeutics), Саракатиниб (ингибитор src-киназы, AstraZeneca), PAT-1251 (ингибитор лизилоксидазы 2, PharmAkea), ABM-125 (IL-25 MAB, Abeome) и TA5-115 (ингибитор мультикиназ, Otsuka).

В дополнительном аспекте изобретения соединения согласно настоящему изобретению находят особое применение в комбинации с другими терапевтическими агентами в комбинированной терапии для лечения различных состояний, в том числе упомянутых выше в настоящем документе. Поскольку соединения согласно настоящему изобретению проявляют минимальное ингибирование фермента CYP, такие комбинации являются особенно предпочтительными, когда другие терапевтические агенты, которые применяют в соответствующем состоянии, сами метаболизируются ферментами CYP.

Таким образом, когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой интерстициальное заболевание легких, такое как ИФЛ, системный склероз или фиброзные заболевания, которые известны в данной области, соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят в сочетании с ингибитором Галектина-3, антагонистом рецептора 1 лизофосфатидиновой кислоты (LPA1), ингибитором аутоксина (ATX), рекомбинантным белком пентраксин-2 человека или известными терапевтическими средствами для такого лечения, включая, помимо прочего, пирфенидон и/или нинтеданиб. Предпочтительно комбинация соединения согласно настоящему изобретению составлена с пирфенидоном или его фармацевтически приемлемой солью, при этом известно, что указанное соединение метаболизируется ферментами CYP, такими как CYP1A.

Кроме того, когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой хроническое заболевание, связанное с почками, соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, такими как ирбесартан и/или торсемид, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP2C9.

Когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой легочную гипертензию, соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, такими как селексилаг и/или силденафил, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP3A4.

Когда состояние, подлежащее лечению или предотвращению, представляет собой инфаркт миокарда и/или заболевание, связанное с инсультом, соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, такими как пропранолол, варфарин, клопидогрель, аторвастатин, цилостазол, лидокаин и/или симвастатин или его фармацевтически приемлемая соль, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP1A, CYP2C9 и/или CYP3A4.

Когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит, рассеянный склероз или псориаз, соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, включая, но не ограничиваясь ими, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как напроксен, целекоксиб, мелоксикам или их аналог (например, пироксикам) или индометацин; или лекарственное средство, такое как тизанидин, циклофосфамид, циклоспорин, дефлазакорт и/или гидрокортизон, рилузол или его фармацевтически приемлемая соль, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP1A, CYP2C9, CYP2C19 и/или CYP3A4.

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении заболевания или состояния, при котором активация рецептора AT2 желательна или необходима, но при котором ингибирование ферментов CYP нежелательно, и поэтому их можно вводить для лечения заболеваний, включая упомянутые ранее в настоящем документе, в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, упомянутыми ранее, которые метаболизируются через ферментный путь CYP, является или может быть полезным, включая пирфенидон, напроксен, пропранолол, рилузол,

тизанидин, варфарин, целекоксиб, клопидогрель, ирбесартан, мелоксикам, пироксикам, торсемид, циклофосфамид, индометацин, аторвастатин, цилостазол, циклоспорин, дефлазакорт, гидрокортизон, лидокаин, селексипаг, силденафил и/или симвастатин. Наиболее предпочтительно, соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с пирфенидоном для лечения интерстициального заболевания легких, такого как ИФЛ.

Когда соединения согласно настоящему изобретению «комбинируют» с другими терапевтическими агентами, упомянутыми ранее, то активные ингредиенты можно вводить вместе в одном составе или по отдельности (одновременно или последовательно) в разных составах.

Такие комбинированные продукты обеспечивают введение соединений согласно настоящему изобретению вместе с другим терапевтическим агентом и, следовательно, могут быть представлены в виде отдельных составов, причем по меньшей мере один из таких составов содержит соединение согласно настоящему изобретению, и по меньшей мере один содержит другой терапевтический агент, либо они могут быть представлены (т.е. составлены) в виде комбинированного препарата (т.е. представлены в виде единого состава, содержащего соединение согласно настоящему изобретению и другой терапевтический агент).

Таким образом, дополнительно предложены:

(1) фармацевтический состав, включающий соединение согласно настоящему изобретению; терапевтический агент, выбранный из описанных выше (например, тот, который, как известно, метаболизируется ферментом CYP); и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, адъювант, разбавитель или носитель), который в дальнейшем называют «комбинированным препаратом»; и

(2) набор, содержащий следующие компоненты:

(A) фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем; и

(B) фармацевтический состав, содержащий терапевтический агент, выбранный из описанных выше (например, тот, который, как известно, метаболизируется ферментом CYP), в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем, причем каждый компонент (A) и (B) представлен в такой форме, которая подходит для введения в сочетании с другим компонентом.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения комбинированного препарата, описанного выше, включающий объединение соединения по данному изобретению, другого терапевтического агента и по меньшей мере одного (например, фармацевтически приемлемого) вспомогательного вещества.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения набора компонентов, определенного выше, включающий объединение компонентов (А) и (В). В настоящем документе упоминание объединения означает обеспечение пригодности двух компонентов для введения в сочетании друг с другом.

Таким образом, в отношении способа получения набора компонентов, определение которого приведено выше, под «объединением» двух компонентов друг с другом понимают, что два компонента набора могут быть:

(i) представлены в виде отдельных составов (т.е. независимо друг от друга), которые затем объединяют для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии; или

(ii) упакованы и представлены вместе в виде отдельных компонентов «комбинированной упаковки» для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии.

Таким образом, дополнительно предложен набор компонентов, включающий:

(I) один из компонентов (А) и (В), определенных в настоящем документе; а также

(II) инструкции по применению указанного компонента в сочетании с другим из указанных двух компонентов.

В зависимости от пациента, подлежащего лечению, и пути введения, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в различных дозах. Хотя дозы будут варьироваться от пациента к пациенту, подходящие суточные дозы находятся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1000 мг (например, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мг и т.п., или любой диапазон или значение в нем) на пациента, вводимые одной или несколькими дозами. Более предпочтительные суточные дозы находятся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 250 мг (например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 мг и т.п., или любой диапазон или значение в нем) на пациента. Конкретная предпочтительная суточная доза находится в диапазоне от примерно 0,3 до примерно 100 мг на пациента.

Индивидуальные дозы соединений согласно настоящему изобретению могут находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 100 мг (например, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 мг и т.п., или любой диапазон или значения в нем).

В любом случае врач или опытный специалист может определить фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для конкретного пациента, которая вероятно варьируется в зависимости от состояния, подлежащего лечению, а также от возраста, массы тела, пола и ответа конкретного пациента, подлежащего лечению. Вышеупомянутые дозировки являются иллюстративными для среднего случая; конечно, могут иметь место отдельные случаи, в которых уместны более высокие или низкие диапазоны доз, и они входят в объем настоящего изобретения.

Преимущества применения соединений согласно настоящему изобретению, предпочтительно вводимых посредством комбинации путей введения, отдельно и/или последовательно и/или параллельно в одно и то же время, заключаются в создании индивидуального лечения для пациента, нуждающегося в терапии, с возможностью предотвращения и/или уменьшения побочных эффектов, а также подбора правильных уровней дозировки терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

Наборы компонентов, описанные в настоящем документе, могут включать более одного состава, содержащего соответствующее количество/дозу соединения согласно настоящему изобретению, и/или более одного состава, содержащего соответствующее количество/дозу другого терапевтического агента, для обеспечения возможности повторного введения дозы. При наличии более чем одного состава (содержащего любое активное соединение), такие составы могут быть одинаковыми или могут быть различными с точки зрения дозы любого соединения, химического состава (составов) и/или физической формы (форм).

В отношении наборов компонентов, описанных в настоящем документе, «введение в сочетании» включает последовательное, отдельное и/или одновременное введение соответствующих составов, содержащих соединение согласно настоящему изобретению и другой противовоспалительный агент, в течение курса лечения рассматриваемого состояния.

Так, в отношении комбинированного продукта согласно настоящему изобретению, термин «введение в сочетании» включает введение двух компонентов комбинированного продукта (соединения согласно настоящему изобретению и другого терапевтического агента) вместе или достаточно близко по времени друг относительно друга для

обеспечения благоприятного эффекта для пациента, который в течение курса лечения рассматриваемого состояния выше, чем при введении состава, содержащего соединение согласно настоящему изобретению, или состава, содержащего другой агент, по отдельности (необязательно многократного), в отсутствие другого компонента, в течение такого же курса лечения. Определение того, обеспечивает ли комбинация усиленное благотворное действие в отношении и в течение курса лечения конкретного состояния, зависит от состояния, подлежащего лечению или предупреждению, но может быть стандартным образом осуществлено специалистом в данной области техники.

Кроме того, в контексте набора компонентов согласно настоящему изобретению термин «в сочетании с» включает возможность введения (необязательно многократного) одного или другого из двух составов до, после и/или в то же время, что и введение другого компонента. При использовании в данном контексте термины «введенные одновременно» и «введенные в то же время, что и» включают введение отдельных доз рассматриваемого соединения согласно настоящему изобретению и другого противовоспалительного агента в пределах 48 часов (например, 24 часов) относительно друг друга.

Фармацевтические композиции/составы, комбинированные продукты и наборы, описанные в настоящем документе, можно получать в соответствии со стандартной и/или принятой фармацевтической практикой.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции/состава, как было определено выше, причем указанный способ включает объединение конкретных соединений согласно настоящему изобретению, как определено выше, с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами (например, адъювантом, разбавителем и/или носителем).

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предложен способ получения комбинированного продукта или набора компонентов, как определено выше, причем указанный способ включает объединение конкретных соединений согласно настоящему изобретению, как определено выше, с другим терапевтическим агентом, полезным при лечении соответствующего заболевания или нарушения, и по крайней мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Субъекты, подходящие для лечения составами согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих, в частности, людей.

При использовании в настоящем документе по отношению к конкретному значению (такому как количество) термин «примерно» (или аналогичные термины, такие как

«приблизительно») следует понимать как указывающий на то, что такие значения могут варьироваться в пределах до 10% (в частности, до 5%, например, до 1%) от указанной величины. Предусматривается, что в каждом случае такие термины могут быть заменены указанием «±10%» или подобными обозначениями (или указанием величины отклонения от конкретного значения, рассчитанного на основании соответствующего значения). Также предусматривается, что в каждом случае такие термины могут быть удалены.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают тем преимуществом, что они более эффективны, чем метаболический гидролиз, и/или устойчивы к метаболическому гидролизу, и/или не ингибируют ферменты CYP, упомянутые выше.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут обладать тем преимуществом, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, иметь более длительное действие, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства, превосходящие соединения, известные из уровня техники, независимо от того, применяют ли их для лечения ИФЛ или иным образом. Такие эффекты могут быть оценены клинически, объективно и/или субъективно медицинским работником, субъектом лечения или наблюдателем.

Примеры

Настоящее изобретение будет далее описано со ссылкой на следующие примеры, которые не должны ограничивать объем изобретения.

В случае несоответствий между номенклатурой и любыми графическими изображениями соединений, решающее значение имеют последние (если это не противоречит каким-либо деталям эксперимента, которые могут быть приведены, или если это не ясно из контекста).

Экспериментальные методики

Исходные материалы и промежуточные соединения, используемые в синтезе соединений, описанных в настоящем документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, описанными в настоящем документе, или способами, известными в данной области техники.

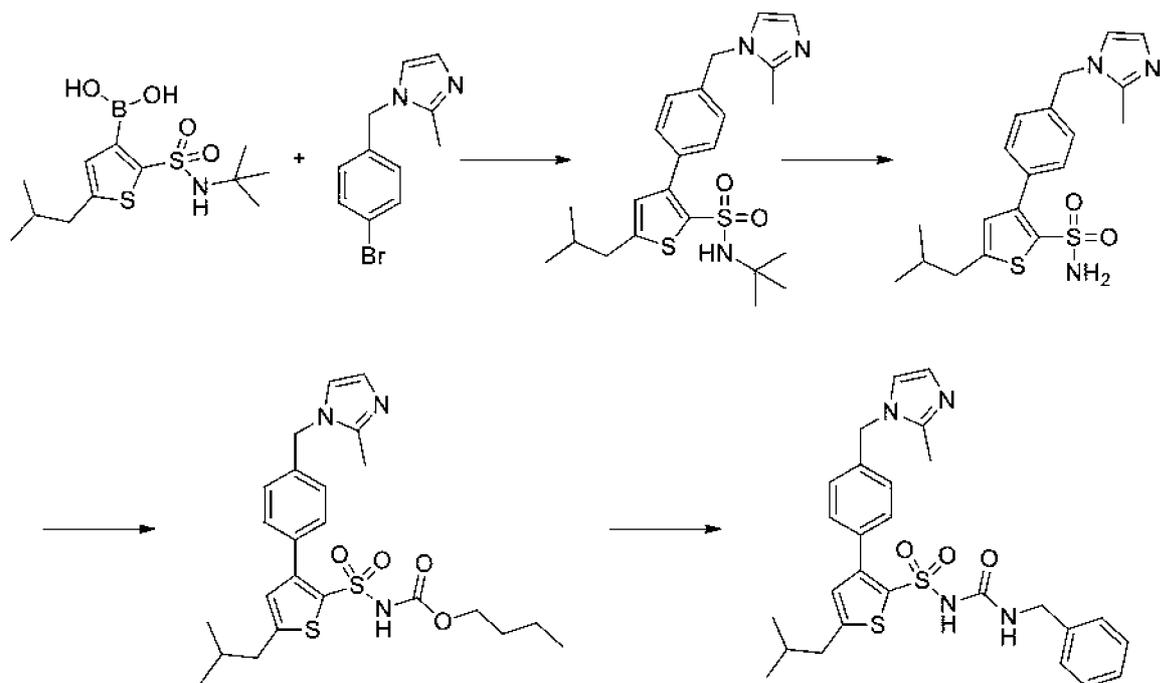
Эксперименты обычно проводились в инертной атмосфере (азот или аргон), особенно в тех случаях, когда использовались реагенты или промежуточные соединения, чувствительные к кислороду или влаге.

Данные масс-спектрометрии получены с помощью жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Химические сдвиги для данных ЯМР выражены в миллионных долях (ppm , δ) относительно остаточных пиков используемого дейтерированного растворителя.

Для синтезов, содержащих ссылки на общие методики, условия реакции (такие как продолжительность реакции или температура) могут варьировать. Обычно по завершении реакций проводили тонкослойную хроматографию или ЖХ-МС, при необходимости – с последующим выделением продукта реакции. Способы очистки могут различаться в зависимости от эксперимента: как правило, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирали таким образом, чтобы обеспечить подходящие значения R_f и/или времени удерживания. Некоторые продукты очищали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии, например, на колонке с обращенной фазой, используя комбинации растворителей с подвижной фазой А: CO_2 и В: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$.

Соединения согласно настоящему изобретению

Соединения получали в соответствии со следующей схемой синтеза, которая иллюстрирует синтез 1-бензил-3-[[5-изобутил-3-[4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]-2-тиенил]сульфонил]мочевины (Пример 1):



Пример 1

Бензил-3-[[5-изобутил-3-[4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]-2-тиенил]сульфонил]мочевина

(а) N-трет-бутил-5-изобутил-3-[4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]тиофен-2-сульфонамид

1-[(4-Бромфенил)метил]-2-метилимидазол (1,25 г; 5 ммоль; полученный с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)), 5-изобутил-2-(трет-бутиламиносульфонил)-3-тиофенбороновой кислоты (1,59 г; 5 ммоль; полученный, как описано в международной патентной заявке WO 2002/096883), K_2CO_3 (2,06 г; 15 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (144 мг; 120 мкмоль) добавляли к диоксану (100 мл) и воде (10 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение ночи в атмосфере азота. Большая часть растворителя испарялась. Добавляли воду (50 мл), и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 50 мл). После сушки и выпаривания выделенное соединение, указанное в подзаголовке, использовали непосредственно на следующей стадии.

(б) 5-Изобутил-3-[4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]тиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (а) выше (1,36 г) растворяли в ДХМ (30 мл). Добавляли трихлорид бора (15 мл, 1М в ДХМ), и раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли Na_2CO_3 (насыщ., 20 мл), и продукт

экстрагировали EtOAc (40 мл). После сушки и выпаривания выделенное соединение, указанное в подзаголовке, использовали непосредственно на следующей стадии.

(с) Бутил-N-[[5-изобутил-3-[4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]-2-тиенил]сульфонил]-карбамат

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (b) выше (1,2 г) и N-этилдиизопропиламин (2,57 г; 20 ммоль) растворяли в ДХМ. Медленно добавляли бутилхлорформиат (2,04 г; 15 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли воду, и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Хроматография из ДХМ-МеОН (90:10). Количество выделенного соединения, указанного в подзаголовке, составляло 1,05 г (выход 43% за три стадии реакции).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,85 (t, 3H), 0,99 (d, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,69 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,60 (d, 2H)

МС (M+H⁺): экспериментальный 490,1824, вычисленный 490,1834.

(d) 1-Бензил-3-[[5-изобутил-3-[4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]-2-тиенил]сульфонил]-мочевина

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (с) выше (116 мг, 237 мкмоль) и бензиламин (76 мг; 711 мкмоль) растворяли в толуоле. Реакционную смесь нагревали и выдерживали при 100 °С более 3 ч в атмосфере азота. Растворители выпаривали. Указанный в заголовке продукт очищали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с выходом 51 мг (41%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,95 (d, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,63 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,83 (NH, 1H), 6,87-6,95 (m, 4H), 7,12-7,23 (m, 5H), 7,42 (d, 2H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 523,1818, вычисленный 523,1838.

Пример 2

n-[[2-Метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил]-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 2-аминометилпиридина на конечной стадии.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,96 (d, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,66 (d, 2H), 2,74 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,70 (m, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 524,1774, вычисленный 524,1790.

Пример 3

p-[(2-Метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 3,3,3-трифторпропиламина на конечной стадии.

МС (M+H⁺): экспериментальный 529,1552, вычисленный 529,1555.

Пример 4

1-Бутил-3-(5-изобутил-3-{*p*-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-аминобутана на последней стадии.

МС (M+H⁺): экспериментальный 489,1999, вычисленный 489,2078.

Пример 5

p-[(2-Метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-(4,4,4-трифторбутил)-мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 4,4,4-трифторбутиламина на конечной стадии.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,95 (d, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,65 (d, 2H), 3,11 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 7,05 (b, 1H), 7,11-7,13 (b, 3H), 7,50 (d, 2H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 543,1727, вычисленный 543,1711.

Пример 6

1-Бензил-3-(3-{*p*-[(2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, за исключением того, что на первой стадии использовали 1-[(4-бромфенил)метил]-2-этилимидазол (получен с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)).

МС (M+H⁺): экспериментальный 537,1996, вычисленный 537,1994.

Пример 7

n-[(2-Этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бромфенил)-метил]-2-этилимидазола на первой стадии и 2-метоксиэтиламина на последней стадии.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,96 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,67 (d, 2H), 3,06 (q, 2H), 3,25-3,30 (b, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,15-7,30 (b, 4H), 7,54 (d, 2H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 505,1973, вычисленный 505,1943.

Пример 8

n-[(2,4-Диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бромфенил)-метил]-2,4-диметилимидазола на первой стадии (получено с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)) и 2-метоксиэтиламина на последней стадии.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,93 (d, 6H), 1,86 (m, 1H), 2,09-2,21 (b, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,61 (d, 2H), 3,20 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,48 (d, 2H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 543,1707, вычисленный 543,1711.

Пример 9

3-(3-{*p*-[(2-Этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бромфенил)метил]-2-этилимидазола на первой стадии и 2-аминометилпиридина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 45 мг (21%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,93 (q, 6H), 1,18 (t, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,62 (d, 2H), 2,69 (q, 2H), 4,35 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,95(m, 4H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (td, 1H), 8,40 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 538,2.

Пример 10

1-Бензил-3-(3-{*p*-[(2,4-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бромфенил)-метил]-2,4-диметилимидазола на первой стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 34 мг (26%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,95 (d, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,62 (d, 2H), 4,21 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,10-7,25 (m, 5H), 7,45 (d, 2H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 537,3.

Пример 11

3-(3-{*p*-[(2,4-Диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бромфенил)-метил]-2,4-диметилимидазола на первой стадии и 2-аминометилпиридина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 12 мг (7%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,94 (d, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,61 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 8,42 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 538,2.

Пример 12

1-Бензил-3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии (получено с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)). Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 20 мг (24%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,98 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,66 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,32 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 541,2.

Пример 13

3-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 2-аминометилпиридина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 24 мг (31%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,94 (d, 6H), 1,88 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,63 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,87-6,95 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 8,42 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 542,2.

Пример 14

3-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 3,3,3-трифторпропиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 15 мг (21%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,98 (d, 6H), 1,92 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,67 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 547,2.

Пример 15

1-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-3-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и (1-метил-1H-имидазол-2-ил)метиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 69 мг (50%).

МС (M+H⁺): экспериментальный 545,2.

Пример 16

1-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-3-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и гистамина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 52 мг (47%).

МС (M+H⁺): экспериментальный 545,2.

Пример 17

3-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-метил-1-[(2-пиридил)метил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и N-метил-N-(2-пиридилметил)амина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 17 мг (16%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,96 (d, 6H), 1,89 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,64 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,65-6,75 (b, 2H), 7,00-7,25 (b, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,41 (m, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 556,2.

Пример 18

3-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(4,4,4-трифторбутил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 4,4,4-трифторбутиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 8 мг (12%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,96 (d, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,82-2,02 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,65 (d, 2H), 3,15 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 561,2.

Пример 19

3-(5-Изобутил-3-{5-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 2-бром-5-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]пиридина на первой стадии (получен с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)) и 3,3,3-трифторпропиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 11 мг (15%).

МС (M+H⁺): экспериментальный 530,2.

Пример 20

3-(5-Изобутил-3-{2-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 5-бром-2-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]пиримидина на первой стадии (получен с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)) и 2-метоксиметиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 15 мг (17%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,97 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,67 (d, 2H), 3,29 (m, 5H), 3,37 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,90 (s, 2H).

МС ($\text{M}+\text{H}^+$): экспериментальный 493,2.

Пример 21

3-(5-Изобутил-3-{2-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 5-бром-2-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]пиримидина на первой стадии и 3,3,3-трифторпропиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 43 мг (46%).

МС ($\text{M}+\text{H}^+$): экспериментальный 531,2.

Пример 22

3-(5-Изобутил-3-{2-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 5-бром-2-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]пиримидина на первой стадии и 2-аминометилпиридина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 61 мг (32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 0,98 (d, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,69 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,84 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 9,02 (s, 2H).

МС ($\text{M}+\text{H}^+$): экспериментальный 526,2.

Пример 23

1-[(3,5-Дифторфенил)метил]-3-(5-изобутил-3-{5-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-2-тиенилсульфонил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 5-бром-2-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]пиримидина на первой стадии и 3,5-дифторбензиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 26 мг (42%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,02 (d, 6H), 1,97 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,61 (m, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 560,2.

Пример 24

3-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 2-метоксиэтиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 2 мг (3%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,00 (d, 6H), 1,94 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,69 (d, 2H), 3,31 (m, 5H), 3,38 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 509,2.

Пример 25

3-(3-{3-Фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[1-(2-пиридил)этил]мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 1-пиридин-2-илэтиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 6 мг (9%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,97 (d, 6H), 1,40 (d, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,66 (d, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,50 (d, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 556,2.

Пример 26

3-(3-{2-Фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-3-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии (полученного с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883) и 3,3,3-трифторпропиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 7 мг (6%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,01 (d, 6H), 1,96 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,73 (d, 2H), 3,41 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,49 (t, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 547.

Пример 27

3-(3-{2-Фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием 1-[(4-бром-3-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 2,2,2-трифторэтиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 7 мг (5%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,01 (d, 6H), 1,96 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,73 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,48 (t, 1H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 533.

Пример 28

1-(3-Фторпропил)-3-(5-изобутил-3-{*p*-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием гидрохлорида 3-фторпропиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 55 мг (26%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,01 (d, 6H), 1,84 (dp, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 3,25 (q, 2H), 4,41 (dt, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,57 (d, 2H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 493.

Пример 29

1-(3,3-Дифторпропил)-3-(5-изобутил-3-{*p*-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1, с использованием гидрохлорида 3,3-дифторпропиламина на конечной стадии.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,01 (d, 6H), 1,91-2,03 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 3,28 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,77 (tt, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Пример 30

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевины

(а) N-трет-бутил-3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-сульфонамид

5-изобутил-2-(трет-бутиламиносульфонил)-3-тиофенбороновую кислоту (803 мг; 2,5 ммоль), 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-этилимидазол (712 мг; 2,5 ммоль; полученный с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)), K₂CO₃ (1,04 г; 7,5 ммоль) и [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (184 мг; 0,25 ммоль) добавляют к диоксану (10 мл) и воде (3 мл). Смесь тщательно дегазировали (барботируя аргон через перемешиваемую суспензию), интенсивно перемешивали и нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду, и неочищенный продукт экстрагировали EtOAc. После сушки и выпаривания неочищенный продукт очищали на силикагеле (Autoflash, Biotage Sfar Silica, 60 мкм, 25 г). Подвижными фазами являются ДХМ и ДХМ/MeOH/NH₃ (28%) = 100/10/1. Градиент последней подвижной фазы: 5-60%. Количество выделенного соединения, указанного в подзаголовке, составило 760 мг (63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,45 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,68 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,60 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,87 (dt, J = 13,0, 6,6 Гц, 1H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,92 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

(b) 3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (а) выше (760 мг; 1,6 ммоль), триэтилсилан (1,5 мл) и ТФУ (10 мл) добавляли к ДХМ (10 мл) и перемешивали при 43°C в течение ночи. Смесь выпаривали, получая коричневое масло. Добавляли NaHCO₃ (насыщ., 25 мл), и неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (250 мл). После сушки и выпаривания неочищенный продукт очищали на силикагеле (Autoflash, Biotage Sfar Silica, 60 мкм, 25 г). Подвижными фазами являются ДХМ и ДХМ/MeOH/NH₃ (28%) = 100/10/1. Градиент последней подвижной фазы: 5-50%. Количество выделенного соединения, указанного в подзаголовке, составило 420 мг (62%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66 (s, 2H), 7,49 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,68 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,62 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,87 (dt, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,19 – 1,15 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

(c) Этил-N-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]карбамат

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (b) выше (0,46 г; 1,1 ммоль), этилхлорформиат (0,12 г; 1,1 ммоль) и триэтиламин (0,22 г; 2,2 ммоль) смешивали в 40 мл ДХМ при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Растворители удаляли в условиях пониженного давления. Количество выделенного соединения, указанного в подзаголовке, составило 0,69 г (100%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): 95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,71 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,75 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,61 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,84 (dp, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,19 (t, J = 7,3 Гц, 3H, наложение с триэтиламином), 0,99 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H). Содержит ~2 эквивалента триэтиламина.

МС (M+H⁺): экспериментальный 494, вычисленный 494.

(d) Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевины

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (с) выше (47 мг; 75 мкмоль), триэтиламин (15 мг; 150 мкмоль) и гидрохлорид 3,3,3-трифторпропиламина (12 мг; 82 мкмоль) добавляли к диоксану (1 мл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и ацетонитрилом, подкисляли ТФУ и очищали обращенно-фазовой хроматографией (Gemini NX-C18, 21*150 мм, вода (0,1% ТФУ)/ацетонитрил, градиент в течение 12 минут, 25 мл/мин). Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 41 мг (81%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,47 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,56 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,19 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 3,01 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,32 (tq, J = 11,5, 6,8, 5,7 Гц, 2H), 1,88 (dp, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,24 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 561, вычисленный 561.

Пример 31

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(2-метоксиэтил)мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 2-метоксиэтиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 34 мг (71%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,34 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,25 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (q, J = 5,4 Гц, 2H), 3,01 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,89 (dp, J = 13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,24 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 523, вычисленный 523.

Пример 32

Соль трифторуксусной кислоты и 3-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-1-[(4-фторфенил)метил]мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 4-фторбензиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 36 мг (70%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,48 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,98 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,87 (dp, J = 13,3, 6,5 Гц, 1H), 1,21 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 573, вычисленный 573.

Пример 33

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{4-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием пропиламина на конечной стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 33 мг (71%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66 – 7,63 (m, 2H), 7,47 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,31 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,00 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,88 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,88 (dp, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 5H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,73 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 507, вычисленный 507.

Пример 34

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 3,4-дифторбензиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 27 мг (39%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,62 – 7,60 (m, 2H), 7,46 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 3H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 7,00 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,87 (dp, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 0,92 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 577, вычисленный 577.

Пример 35

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-[(тиофен-2-ил)метил]мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 2-аминометилтиофена на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 40 мг (60%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,30 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,88 (dp, J = 13,4, 6,5 Гц, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 547, вычисленный 547.

Пример 36

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и пропиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 33 мг (54%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 2H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,31 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,87 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,88 (dp, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,28 (h, J = 7,2 Гц, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,72 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 493, вычисленный 493.

Пример 37

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и гидрохлорида 3,3,3-трифторпропиламина на последней стадии. Количество выделенного

соединения, указанного в заголовке, составляло 22 мг (67%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,44 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,20 (q, J = 6,5 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,32 (tq, J = 11,9, 7,1, 5,9 Гц, 2H), 1,88 (dt, J = 13,4, 6,9 Гц, 1H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 547, вычисленный 547.

Пример 38

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(4-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и 4-хлор-2-пиридинметанамина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 34 мг (66%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,49 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 7,03 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,28 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,87 (dp, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 0,92 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 576, вычисленный 576.

Пример 39

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(2-метилпропил)мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и изобутиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 30 мг (64%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,29 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,77 – 2,70 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,88 (dp, $J = 13,4, 6,7$ Гц, 1H), 1,53 (dp, $J = 13,5, 6,8$ Гц, 1H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,71 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

МС ($M+H^+$): экспериментальный 507, вычисленный 507.

Пример 40

Соль трифторуксусной кислоты и 1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метилимидазола на первой стадии и (4,4-дифторциклогексил)метанамина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 44 мг (84%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,63 (d, $J = 1,6$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,46 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,72 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,99 – 1,37 (m, 8H), 1,03 (q, $J = 10,4$ Гц, 2H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H).

МС ($M+H^+$): экспериментальный 583, вычисленный 583.

Пример 41

Соль трифторуксусной кислоты и 1-{[3-(3-фтор-4-{[2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил]метил}фенил)-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил]сульфонил}-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-(пропан-2-ил)имидазола (полученного с использованием методик, аналогичных описанным в литературе для 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метилимидазола (см., например, международную патентную заявку WO 2002/096883)) на первой стадии и гидрохлорид 3,3,3-трифторпропиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 28 мг (54%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,71 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,54 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,55 (dt, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 3,20 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,72 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,34 (ddt,

J = 17,9, 11,4, 5,7 Гц, 2H), 1,88 (dp, J = 13,4, 6,6 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 575, вычисленный 575.

Пример 42

Соль трифторуксусной кислоты и 1-{[3-(3-фтор-4-{[2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил]метил}фенил)-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил]сульфонил}-3-(4,4,4-трифторбутил)мочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-(пропан-2-ил)имидазола на первой стадии и гидрохлорида 3,3,3-трифторбутиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 32 мг (61%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,71 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,52 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,55 (dt, J = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 3,01 (q, J = 6,5 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,19 – 2,04 (m, 2H), 1,88 (dp, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,51 (p, J = 7,2 Гц, 2H), 1,26 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 589, вычисленный 589.

Пример 43

Соль трифторуксусной кислоты и 1-{[3-(3-фтор-4-{[2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил]метил}фенил)-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил]сульфонил}-3-пропилмочевины

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 30, с использованием 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-(пропан-2-ил)имидазола на первой стадии и пропиламина на последней стадии. Количество выделенного соединения, указанного в заголовке, составляло 17 мг (36%). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): >95%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,70 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,28 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,54 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 2,88 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,88 (dp, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,28 (dd, J = 13,6, 7,0 Гц, 8H), 0,93 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,74 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

МС (M+H⁺): экспериментальный 521, вычисленный 521.

Пример 44

Другие соединения

Следующие соединения получают с использованием способов, аналогичных тем, которые раскрыты в одном или более из приведенных выше примеров:

1-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-3-пропоксимочевина,

3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2,2,2-трифторэтил)-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевина и

3-(3-{3,5-дифтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевина.

Биологические анализы

Биологическую активность примеров соединений, описанных выше в настоящем документе, оценивали с помощью следующих биологических анализов.

Метаболическая стабильность

Объединенные микросомы печени человека в ФБС в концентрации 0,5 мг/мл инкубировали с 1 мМ NADPH или без него в течение 70 мин при 37°C. Тестируемое соединение добавляли через 10 минут до конечной концентрации 1 мкМ. Образцы отбирали через 0, 5, 15 и 60 минут и добавляли в пробирки, содержащие ацетонитрил, чтобы остановить реакцию, и терфенадин, используемый в качестве внутреннего стандарта. После центрифугирования при 10000 x g в течение 5 минут супернатант разбавляли 1:1 1% муравьиной кислотой. Образцы разделяли на колонке с обращенной фазой и детектировали с помощью тройных квадрупольных МСМ (модель Agilent 6540). Концентрацию исходного соединения в различные моменты времени измеряли с помощью кривой внешнего стандарта с использованием терфенадина в качестве внутреннего стандарта и рассчитывали исходную скорость метаболизма в присутствии или в отсутствие НАДФН.

	T _{1/2} , без NaDPH [мин]	T _{1/2} , + NaDPH [мин]
Пример 1	>60	24
Пример 2	>60	>60
Пример 3	>60	>60
Пример 4	>60	39

Пример 5	>60	25
Пример 6	>60	24
Пример 7	>60	>60
Пример 8	>60	46
Пример 9	>60	>60
Пример 13	>60	>60
Пример 14	>60	90
Пример 15	>60	>60
Пример 18	>60	30
Пример 25	>60	60
Пример 26	>60	>60
Пример 28	>60	>60
Пример 30	>60	40
Пример 32	>60	7
Пример 33	>60	>60
Пример 34	>60	6
Пример 35	>60	45
Пример 38	>60	27
Пример 39	>60	60
Пример 40	>60	4
Пример 41	>60	43
C21	31	35

Связывание с рецепторами AT1 и AT2

Соединения оценивали на связывание с человеческими рекомбинантными рецепторами AT2 и AT1 в соответствии с протоколом Eurofins ITEM26 и ITEM24 с использованием радиометрического сцинтилляционного анализа.

Вкратце, рекомбинантный белок инкубировали в течение 2-4 часов при 37°C с тестируемыми соединениями в концентрации 1,10,100 и 1000 нМ для рецептора AT2 и 1 и 10 мкМ для рецептора AT1. ¹²⁵I (sar1,IIe8)-AT-II использовали в качестве лиганда для рецептора AT1, а ¹²⁵ICGP 42112A использовали в качестве лиганда для рецептора AT2. Процент ингибирования контрольного специфического связывания рассчитывали по формуле $100 - (\text{измеренное специфическое связывание} / \text{контрольное специфическое связывание}) \times 100$.

	IC ₅₀ AT2 [нМ]	IC ₅₀ AT1 [нМ]
Пример 1	4	>1000

Пример 2	5,5	>10000
Пример 3	14,6	>10000
Пример 4	10,5	>10000
Пример 5	14,8	>10000
Пример 6	3,5	>1000
Пример 7	15,2	>10000
Пример 8	82	>10000
Пример 9	4,2	10000
Пример 10	90,6	6000
Пример 11	119	18000
Пример 12	2,1	10000
Пример 13	0,53	26000
Пример 14	3,3	25000
Пример 15	4,9	463000
Пример 16	7,4	57000
Пример 17	9,5	58000
Пример 18	3,2	13000
Пример 19	127	83000
Пример 20	31,7	226000
Пример 21	15,5	69000
Пример 22	16,9	51000
Пример 23	357	16000
Пример 24	2,2	39000
Пример 25	2,5	30000
Пример 26	25	-
Пример 27	61	-
Пример 28	32	-
Пример 29	33	-
Пример 30	7,1	11000
Пример 31	5,7	11000
Пример 32	1,6	5000
Пример 33	5,1	19000
Пример 34	5,2	21000
Пример 35	0,63	8000
Пример 36	6,3	40000
Пример 38	16,6	25000
Пример 39	8,6	16000
Пример 40	7,7	17000

Пример 41	4,9	4000
Пример 42	2,9	5000
Пример 43	10,0	4000
C21	5,1	>10000

Ингибирование CYP

Соединения оценивали в концентрации 10 мкМ на ингибирование основных изоформ цитохрома P450 (CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 и CYP3A4&5) с использованием специфичных для изоформ субстратов, инкубированных с микросомами печени человека (протокол Eurofins ITEMG232). Были использованы следующие субстраты: фенацетин CYP1A, бупропион CYP2B6, паклитаксел и амодиахин CYP2C8, диклофенак CYP2C9, омепразол CYP2C19, декстрометорфан CYP2D6, мидазолам CYP3A и тестостерон.

В конце инкубации за образованием метаболита следили с помощью ВЭЖХ-МС/МС по площади пика ответа.

	CYP1A % Инг.	CYP2B6 % Инг.	CYP2C19 % Инг.	CYP2C8 % Инг.	CYP2C9 % Инг.	CYP2D6 % Инг.
Пример 1	7,3	19,0	59,1	40,0	49,7	14,3
Пример 2	5,0	8,2	35,4	52,8	30,4	8,6
Пример 3	-4,2	9,9	37,3	25,3	21,6	5,5
Пример 4	10,5	12,7	37,5	47,2	31,3	7,7
Пример 5	7,3	9,6	50,4	49,3	27,9	13,2
Пример 6	6,8	18,1	57,0	76,2	51,4	27,3
Пример 7	10,6	-0,4	37,9	38,6	10,2	3,2
Пример 8	21,2	18,8	95,8	60,2	24,0	0,0
Пример 9	-9	0	18	52	28	24
Пример 10	-5	15	61	48	50	31
Пример 11	5	14	53	34	29	44
Пример 12	4	33	62	51	64	58
Пример 13	16	3	40	77	32	12
Пример 14	13	43	62	78	65	30
Пример 15	20	63	73	48	30	53
Пример 16	23	88	91	65	79	88
Пример 17	29	20	54	83	48	22
Пример 18	15	59	78	72	62	20
Пример 25	8	23	56	56	50	16

Пример 30	-1	30	53	64	61	12
Пример 32	-26	25	67	65	49	39
Пример 33	14	37	26	69	34	18
Пример 34	-6	57	80	64	75	40
Пример 35	20	46	60	56	71	45
Пример 38	13	25	58	62	48	19
Пример 39	-2	28	56	51	44	10
Пример 40	-1	54	80	64	70	47
Пример 41	5	30	53	76	58	12
C21	90,9	48,8	96,0	80,4	99,0	81,2

	СYP3A4 мидазолам, % Инг.	СYP3A4 и тестостерон 5, % Инг.
Пример 1	41,3	21,4
Пример 2	22,1	0,3
Пример 3	4,1	8,2
Пример 4	17,1	8,2
Пример 5	26,7	14,7
Пример 6	28,5	13,2
Пример 7	10,1	3,0
Пример 8	17,5	29,8
Пример 9	-19	17
Пример 10	25	29
Пример 11	22	17
Пример 12	32	24
Пример 13	80	9
Пример 14	30	33
Пример 15	38	12
Пример 16	91	58
Пример 17	65	18
Пример 18	50	24
Пример 25	16	15
Пример 30	-3	13
Пример 32	35	10
Пример 33	-37	11
Пример 34	74	60
Пример 35	26	25

Пример 38	22	13
Пример 39	18	27
Пример 40	85	63
Пример 41	-5	10
С21	95,2	94,2

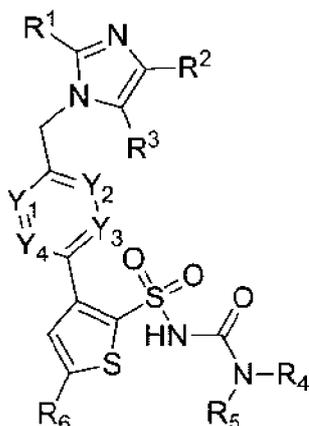
Сокращения

В настоящем документе могут быть использованы следующие сокращения.

ДМСО	диметилсульфоксид
ДХМ	дихлорметан
EtOAc	этилацетат
MeOH	метанол
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ТФУ	трифторуксусная кислота

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,



в котором:

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R² и R³ независимо представляют собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

Y¹, Y², Y³ и Y⁴ независимо представляют собой -CH-, -CF- или -N-;

R⁴ представляет собой C₁₋₇ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более атомами галогена, или

R⁴ представляет собой арил, C₁₋₆ алкиларил, C₁₋₃ алкениларил, гетероарил, C₁₋₆ алкилгетероарил или C₁₋₃ алкенилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CF₃, CF₃O, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси;

R⁵ представляет собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена; и

R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более атомами галогена,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную тремя атомами фтора.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^2 и R^3 независимо представляют собой H, метил или этил.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_{1-4} алкильную группу, необязательно замещенную или оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора; или C_{1-2} алкокси- C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную или оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора; фенил; C_{1-3} алкиларил; или C_{1-3} алкилгетероарил.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H или C_{1-4} алкильную группу.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^6 представляет собой C_{1-4} алкильную группу, необязательно замещенную или, более предпочтительно, оканчивающуюся максимум тремя атомами фтора.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Y^1 представляет -CH-, -CF- или -N-; Y^2 представляет собой -CH- или -CF-; Y^3 представляет собой -CH-; и/или Y^4 представляет собой -CH- или -N-.

8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой -CH- или -CF-; и/или все Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой -CH-.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой:

1-бензил-3-(5-изобутил-3-{*p*-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2

тиенилсульфонил)мочевину,

p-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,

p-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,

1-бүтил-3-(5-изобүтил-3-{*p*-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,
p-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)-1-(4,4,4-трифторбүтил)мочевину,
1-бензил-3-(3-{*p*-[(2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)мочевину,
p-[(2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевину, или
p-[(2,4-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
3-(3-{*p*-[(2-Этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
1-Бензил-3-(3-{*p*-[(2,4-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)мочевину,
3-(3-{*p*-[(2,4-Диметил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
1-бензил-3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-3-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]мочевину,
1-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-3-[2-(1*H*-имидазол-4-ил)этил]мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-метил-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобүтил-2-тиенилсульфонил)-1-(4,4,4-трифторбүтил)мочевину,
3-(5-изобүтил-3-{5-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
3-(5-изобүтил-3-{2-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевину,
3-(5-изобүтил-3-{2-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,

3-(5-изобутил-3-{2-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-5-пиримидинил}-2-тиенилсульфонил)-1-[(2-пиридил)метил]мочевину,
1-[(3,5-дифторфенил)метил]-3-(5-изобутил-3-{5-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)мочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-[1-(2-пиридил)этил]мочевину,
3-(3-{2-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
3-(3-{2-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевину,
1-(3-фторпропил)-3-(5-изобутил-3-{п-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,
1-(3,3-дифторпропил)-3-(5-изобутил-3-{п-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-2-тиенилсульфонил)мочевину,
1-[(3-{4-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-[(3-{4-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(2-метоксиэтил)мочевину,
3-[(3-{4-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-1-[(4-фторфенил)метил]мочевину,
1-[(3-{4-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевину,
1-[(3,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-[(тиофен-2-ил)метил]мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-[(4-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевину,
1-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(2-метилпропил)мочевину,

1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]мочевину,
1-[(3-(3-фтор-4-[[2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил]метил]фенил)-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
1-[(3-(3-фтор-4-[[2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил]метил]фенил)-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-(4,4,4-трифторбутил)мочевину,
1-[(3-(3-фтор-4-[[2-(пропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил]метил]фенил)-5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил)сульфонил]-3-пропилмочевину,
1-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-3-пропоксимочевину,
3-(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-(2,2,2-трифторэтил)-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину и
3-(3-{3,5-дифтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутил-2-тиенилсульфонил)-1-(3,3,3-трифторпропил)мочевину,
или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в качестве фармацевтического средства.

11. Фармацевтический состав, содержащий соединение по любому из пп. 1-9 в смеси с фармацевтически или косметически приемлемым адъвантом, разбавителем или носителем.

12. Соединение по любому из пп. 1-9, предназначенное для лечения аутоиммунного заболевания, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда.

13. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда.

14. Способ лечения аутоиммунного заболевания, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда, причем указанный способ включает введение соединения по любому из пп. 1-9, пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

15. Соединение для применения по п. 12, применение по п. 13 или способ лечения по п. 14, где указанное заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких.

16. Соединение для применения, применение или способ лечения по п. 15, где указанное интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз или саркоидоз.

17. Соединение для применения по п. 12, применение по п. 13 или способ лечения по п. 14, где указанное аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или системный склероз.

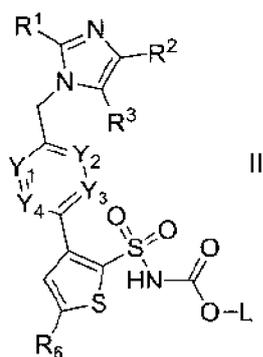
18. Соединение для применения по п. 12, применение по п. 13 или способ лечения по п. 14, где указанное хроническое заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию.

19. Соединение для применения по п. 12, применение по п. 13 или способ лечения по п. 14, где указанная легочная гипертензия представляет собой легочную артериальную гипертензию.

20. Соединение для применения по п. 12, применение по п. 13 или способ лечения по п. 14, где указанная сердечная недостаточность имеет сохраненную фракцию выброса.

21. Способ получения соединения формулы I по любому из пп. 1-9, включающий:

(i) приведение во взаимодействие соединения формулы II

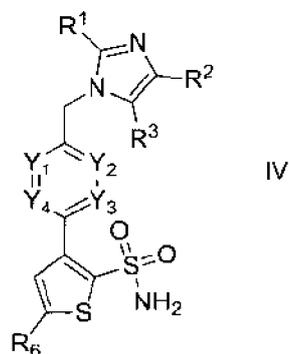


где R¹, R², R³, R⁶, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ являются такими, как определено в любом из пп. 1-9, в соответствующих случаях, и L представляет собой C₁₋₆ алкил, с соединением формулы III



где R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в любом из пп. 1-9; или

(ii) для соединений формулы I, в которой R⁵ представляет собой H, приведение во взаимодействие соединения формулы IV,



где R¹, R², R³, R⁶, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ являются такими, как определено в любом из пп. 1-9, в соответствующих случаях, с соединением формулы V



где R⁴ является таким, как определено в любом из пп. 1-9.